

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

**Knochenmarkfunktionsprüfung
nach MOESCHLIN an Ratten
unter Einwirkung von:
Marcrodex, Rheomacrodex,
Periston, Plasmagel, Steramin S
und physiolog. NaCL-Lösung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Wolfgang Euler
aus Niedervellmar

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

**Knochenmarkfunktionsprüfung
nach MOESCHLIN an Ratten
unter Einwirkung von:
Marcrodex, Rheomacrodex,
Periston, Plasmagel, Steramin S
und physiolog. NaCL-Lösung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Wolfgang Euler

aus Niedervellmar

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität
Marburg am 17.5.1967

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan : Prof.Dr.med. et Dr.med.dent. H e u s e r

Referent : Prof.Dr.med. H.-J. S t r e i c h e r

Correferent : Prof.Dr.med. M. S c h w a i g e r

I N H A L T

=====

	Seite
I. Einleitung	
1 Die Regulierung des weißen Blutbildes	1
2 Die Knochenmarkfunktionsprüfung nach MOESCHLIN	7
3 Die Anwendung von Blutersatzflüssigkeiten	8
4 Untersuchungen über einzelne Plasmaexpander	
a) Macrodex und Rheomacrodex	11
b) Periston	12
c) Plasmagel	15
d) Steramin S	17
II. Fragestellung	18
III. Eigene Untersuchungen	
1 Methodik	19
2 Versuche	20
3 Kurven zu den Versuchen	42
IV. Diskussion	44
V. Zusammenfassung	50
VI. Literatur	51



Digitized by the Internet Archive
in 2026

E I N L E I T U N G

=====

Die Regulierung des weißen Blutbildes.

Die durch Abbau, der hauptsächlich in der Leber stattfindet, und Exkretion infolge ihrer Eigenbeweglichkeit über Schleimhäute, z.B. des Darmes ausgefallenen Leukozyten werden ständig durch Neubildung im reticuloendothelialen System ergänzt, so daß ihre Anzahl und Art im peripheren Blut stets gleichbleibend ist. Schwankungen der Zahl pro Volumeneinheit während des Tagesablaufs und im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme bleiben im physiologischen Bereich. Diese Konstanz der Anzahl im Gesunden und besonders die gesetzmäßig ablaufenden Erscheinungen im Kranken - so bei einer akuten bakteriellen Infektion - lassen ein übergeordnetes regulierendes System vermuten.

Die Vorstellung, daß es sich bei der Leukozytose einer fieberhaften Erkrankung um eine gesetzmäßige Reaktionsfolge handelt, ist von EHRLICH und TÜRK (1912). Auf ihren Untersuchungen baute SCHILLING (1923/24) auf und unterschied im Ablauf einer Leukozytose in seiner "biologischen Leukozytenkurve" vier Phasen:

- a) eine schwankende und ungleiche Vorphase,
- b) eine neutrophile (lympho- und eosinopenische) Kampfphase mit "Linksverschiebung",
- c) monzytäre Abwehr- und Überwindungsphase
- d) lymphozytär- eosinophile Heilphase

Es ist offensichtlich, daß solche Vorgänge von übergeordneten Zentren unter Vermittlung von nervösen Bahnen gesteuert werden. FAITA und SCHWEEGER (1910) erkannten

eine Beteiligung von Vagus und Sympathikus an der Regulation des weißen Blutbildes. Aber erst die Versuche von HOFF, ROSENOW und anderen in den zwanziger Jahren bestätigen die Existenz vegetativer Zentren, die das weiße Blutbild steuern und deckten deren Lokalisation auf.

Zunächst gelang es HOFF, die gleichen Blutbildveränderungen, wie sie bei einer akuten Infektion auftreten, im Experiment künstlich hervorzurufen durch Injektionen mit dem Fiebermittel Pyrifer (Firmenbezeichnung der Asta-Werke; enthält abgetötete Colibakterien). Er unterschied zwei Phasen der Reaktion:

1. Phase: hochgradige Leukozytose unter myeloischer Linksverschiebung des Blutbildes und entsprechenden Lymphozytenabfall,
2. Phase: die Werte kehren zur Norm zurück.

HOFF erkannte, daß die Veränderungen des weißen Blutbildes nur ein Teilvorgang sind im Rahmen einer allgemeinen vegetativen Umstimmung des gesamten Organismus, von ihm bezeichnet als "vegetative Gesamtumschaltung". Es ist damit gemeint eine unspezifische Abwehrleistung des Organismus auf unterschiedliche Reize, deren Verlauf durch Antagonismus von Sympathikus und Parasympathikus zwei Phasen zeigt. Eine vagotone Vorphase tritt zusätzlich auf, wenn der Reiz deutlich die klinischen Zeichen eines Schocks auslöst. In der ersten, der Hauptphase kommt es zu einem Überwiegen des Sympathikus. Das hat nicht nur eine Leukozytose mit Fieberanstieg zur Folge, sondern auch alle Abläufe des vegetativen Systems, die seinem Einfluß unterliegen, werden dabei erfaßt. In der zweiten Phase, der Schlußphase, kommt es unter dem Überwiegen des Parasympathikus zum Abklingen der Erscheinungen und zur Rückkehr zu Normalwerten.

Auf der Suche nach dem übergeordneten Zentrum, das für die gesetzmäßigen Abläufe verantwortlich ist, entdeckte HOFF, nachdem häufig beobachtet wurde, daß durch Blutungen in das Ventrikelsystem hochgradige Leukozytosen hervorgerufen werden, ebensolche Leukozytosen durch Luftfüllung des dritten Ventrikels ausgelöst werden können. Der Reiz der Luftfüllung auf den Hypothalamus löst diese Leukozytose aus. Dabei ist es ohne Bedeutung, ob die Luftfüllung als solche, die Liquordruckveränderung oder die Reizung der Meningen auslösend wirken. Wesentlich ist, daß durch einen Reiz im Bereich des Zwischenhirns - auf nervalem Wege forgeleitet - eine Leukozytose hervorgerufen wird, die der nach Pyriker gleicht.

HOFF's Versuche wurden durch andere Autoren bestätigt und variiert, um die Kenntnis der genauen Lokalisation des Zentrums zu erhalten. Mit Hilfe exakter Hirnstichversuche von HESS und japanischen Forschern um KEN KURE wurde der Nukleus paraventricularis im Hypothalamusgebiet als übergeordnetes blutregulierendes Zentrum erkannt. Um den Verlauf der nervalen Bahnen vom Zwischenhirn in die Peripherie zu klären, fanden HOFF und v. LINHARDT, daß die Leukozytose ausbleibt, wenn vor dem Reiz bei Kaninchen das Halsmark durchgetrennt wird. Bei halbseitiger Durchtrennung bleibt die Reaktion normal. In genauen Durchschneidungsversuchen wurde der periphere Verlauf der Bahnen durch KOMIYA völlig aufgeklärt: die von den vegetativen Zentren zu den blutbildenden Organen führenden Bahnen steigen von den Zwischenhirnzentren mit der zentralen vegetativen Leitungsbahn in das Rückenmark hinab und treten hier als parasympathische und sympathische blutregulierende Fasern aus. Die parasympathischen Fasern verlassen mit dem Spinalparasympathikus über die Hinterwurzeln

das Rückenmark in den Segmenten von D_3 bis L_3 und gelangen mit Gefäßen und peripheren Nerven in das Knochenmark. Die sympathischen Fasern ziehen über die vorderen Rückenmarkswurzeln ebenfalls von D_3 bis L_3 und die Rami communicantes albi zunächst in den Grenzstrang des Sympathikus. Ein Teil von ihnen verläßt diesen mit den Rami communicantes grisei, um ebenfalls mit peripheren Nerven und Gefäßen in das blutbildende Mark zu gelangen. Hier bilden sie mit den parasympathischen Endverzweigungen das intramurale Geflecht. KEN KURÉ untersuchte den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das Knochenmark. Nach Ausschalten des Sympathikus beobachtete er eine gesteigerte Zellmarkbildung, beim Ausschalten des Parasympathikus eine gesteigerte Fettmarkbildung. Es scheint ein Widerspruch, daß unter einem Überwiegen des Parasympathikus gesteigerte Zellproliferation im Mark stattfindet, während eine Vermehrung der Zellen im peripheren Blut unter dem erhöhten Sympathikotonus geschieht. HOFF interpretiert dieses Verhalten analog der Funktion beider Antagonisten: Das periphere Blut ist der Ort des Leistungseinsatzes der myeloischen Zellen, das Mark der Ort der Bereitstellung für diesen Einsatz. Der Sympathikus vermittelt auch sonst grundsätzlich die Energieentladung, der Parasympathikus den Nachschub, den Wiederaufbau. Bei dieser Überlegung erscheint der unterschiedliche Einfluß der vegetativen Nerven auf Blut und Knochenmark logisch. HESS führte für die Ausdrücke sympathikoton und parasympathikon die dem Verhalten angepaßten Werte ergotrop trophotrop ein. Ein weiterer Anteil der blutregulierenden Fasern zieht den Grenzstrang über die Nn. splanchnici zum Plexus coeliacus. Von dort gelangen sie zu Leber und Milz.

Es zeigen sich somit zwei Wege, auf denen das übergeordnete Zentrum die Leukopoese reguliert. Der erste ist

der Weg der direkten nervösen Verbindung. Der zweite Weg ist ein nervös-humoraler, dessen nervöser Anteil mit dem Splanchnicus die Eingeweide erreicht. Der humorale Anteil ist eine Folgerung aus den Untersuchungen von HAYASHIDA. Er injizierte Typhus-Vaccine (TV) an Kaninchen und bevor es daraufhin zu einer Leukozytose kam, entnahm er Serum und injizierte dieses einem anderen Tier. Das zweite Tier reagierte mit einer Leukozytose, auch dann, wenn dem Tier zuvor das Halsmark durchschnitten, also die zentralnervösen Bahnen unterbrochen waren. Es mußte im Serum der mit TV injizierten Kaninchen ein Stoff vorhanden sein, der humoral bei einem zweiten, halsmarkdurchtrennten, die Leukozytose hervorruft. Erst BEER ist es auf Anregung von HOFF 1938 gelungen, in einem direkten Versuch den humoralen Wirkstoff nachzuweisen. HAYASHIDA's Versuch ist insofern indirekt, als es noch unbewiesen blieb, ob die vermuteten humoralen Wirkstoffe im Ablauf blutregulierender Nervemimpulse entstehen. Wenn ein Normal-Kaninchen mit unverletztem Halsmark reagiert, ist es nicht verwunderlich, da bekannt ist, daß die parenterale Injektion von Blutserum ähnliche Wirkung entfalten kann wie die Injektion denaturierter Eiweißlösungen. Außerdem waren im Serum immer noch Typhus-Vaccine vorhanden. BEER wollte eine völlige Trennung des nervösen und des humoralen Anteils der Leukozytenregulation. Es gelang ihm in parabiotischer Vereinigung zweier Kaninchen: durch eine Coelioanastomose waren beide Tiere im Säfteaustausch verbunden, doch Kreisläufe - bis auf geringe Kapillaren - und Nervensysteme beider Tiere waren völlig voneinander getrennt. Um exogene Faktoren auszuschließen, setzte BEER eine unspezifische Leukozytose durch Luftfüllung der Hirnventrikel des einen Parabionten. Zeitlich etwas später trat beim unbehandelten Partner eine Leukozytose auf. In weiteren Versuchen mit zehn Parabiose-Paaren wurden übereinstimmende Ergebnisse erzielt: das Auftreten der gleichsinnigen Blutbildveränderungen im unbehandelten Partner

kann nur so erklärt werden, daß im Ablauf des zentralnervösen Reizes humorale Wirkstoffe entstehen, die erst ihrerseits das Blut beeinflussen. Den humoralen Anteil gelingt es auszuschalten, wenn der Splanchnicus durchtrennt wird. Das Tier vermag dann auf einen plötzlichen Reiz nicht mehr mit einer massiven Leukozytose zu reagieren, die Leukozytenkurven zeigen jetzt einen flacheren Verlauf. Folglich liegt das Organ, welches den humoralen Wirkstoff bildet im Splanchnicusgebiet. BEER konnte zeigen, daß die Bildungsstätte des humoralen Wirkstoffes nur die Leber sein kann, da nach Exstirpation von Milz, Duodenum mit Pankreas, des größten Teils des Magens, ein plötzlicher Reiz immer noch mit einer hochgradigen Reaktion beantwortet wurde. BEER fand - nach Ausfall von Schilddrüse, Epithelkörper und Keimdrüse - daß inkretorische Drüsen keinen Einfluß auf die leukopoetische Funktion des Knochenmarks haben. Nach Entfernen der Nebenniere blieb die Reaktion auf Pyrifur zwar aus, da die Tiere ohne Nebenniere jedoch moribund sind, läßt sich aus dem Ergebnis nicht viel ableiten; nach Zufuhr von Desoxycorticosteron ließ sich die Reaktion wieder herstellen. Nachdem sichergestellt war, daß die Leber einen leukerethischen Stoff in die Blutbahn abgibt, der die Myelopoese im Knochenmark anregt, schloß ROSENOW aus seinen Beobachtungen, die er an milzlosen Tieren machte, daß die Milz ebenfalls einen Einfluß auf die Leukopoese hat. ROSENOW fand, wenn nach Exstirpation der Einfluß der Milz ausfällt, bei Tieren eine überschießende Reaktion des Knochenmarks auf einen Reiz mit Pyrifur. LINKE und SCHRICKER sammelten ähnliche Erkenntnisse bei Patienten mit geschädigter Milz (z.B. Milzvenenthrombose). Diese Patienten zeigten auf Pyrifergabe keine Reaktion des weißen Blutbildes, nach Exstirpation der geschädigten Milz war die Reaktion stärker als normal. Diese Ergebnisse machen es erstmalig beim Menschen wahrscheinlich, daß die Leber einen

die Myelopoese im Knochenmark fördernden, die Milz einen hemmenden humoralwirkenden Stoff produziert. Im Tierexperiment und am Menschen konnten STREICHER und SCHMIDT diese Auffassung bestätigen. Die Hypersplenie bei Patienten mit einer Knochenmarkshemmung führt zu einer Leukopenie im peripheren Blut; die Reaktion auf einen plötzlichen Reiz ist aufgehoben. Nach Exstirpation der Milz sind als Zeichen, daß der hemmende Einfluß der Milz beseitigt ist, wieder normale Kurven zu beobachten. Weiter konnte an Patienten gezeigt werden, deren Milzexstirpation lange zurück liegt, daß die hemmende Funktion der Milz durch andere regulierende Systeme ersetzt werden kann: die anfangs überschießende Reaktion des Knochenmarks auf Pyrifer ist zu einem normalen Kurvenverlauf zurückgekehrt.

Die Knochenmarkfunktionsprüfung nach MOESCHLIN.

Da fiebererregende Stoffe über einen Reiz auf das Zwischenhirn im Splanchnicusgebiet eine Ausschüttung humoralwirkender Leukopoetine bewirken, die ihrerseits im Knochenmark wirksam werden mit einer Leukozytenausschüttung, läßt sich dessen Funktionszustand im peripheren Blut ablesen. Auf Grund dieser Vorstellung hat MOESCHLIN 1945 mit Pyrifer - analog den früheren Untersuchungen von HOFF, der damit die Bewegung des weißen Blutbildes verfolgte - eine Funktionsprobe des leukopoetischen Systems des Knochenmarks ausgearbeitet. Er gab beim nüchternen Menschen im allgemeinen 25 Einheiten Pyrifer (1 Einheit = 1 Million Keime) und bestimmte vor und alle zwei Stunden nach der Injektion bis zur achten Stunde die Zahl der Leukozyten. Eine letzte Zählung erfolgte 24 Stunden nach der intravenösen Pyrifergabe. Dabei erhielt er Kurven, die zwei

Stunden nach Injektion einen Abfall, nach vier bis sechs Stunden in der "Ausschwemmungsphase" einen Anstieg zeigen. Im Blutaussstrich ist zu erkennen, daß die Leukozytenbewegung den SCHILLING'schen biologischen Leukozytenkurven völlig entsprechen. Bei einer Schädigung des Knochenmarkes, so z.B. bei schweren infektiös-toxischen Zuständen, bei Panmyelophthisen oder auch bei Pernicio-sa vor Leberbehandlung verlaufen die Leukozytenkurven auf den Testreiz charakteristisch: auf einen Abfall in der zweiten Stunde folgt zögernd eine Zunahme der Leukozyten zum Ausgangswert, manchmal bleiben sie darunter.

Nach HEILMEYER soll eine ungehemmte Leukozytose mindestens 124 % des Ausgangswertes betragen, nach acht, in der Regel nach 24 Stunden, sollen die Werte zum Ausgang zurückgekehrt sein. Einwandfrei läßt sich die Knochenmarkfunktionsprobe im Tierversuch nachvollziehen; für Ratten ist dabei die geeignete Pyriferdosis 2,5 bis 3 Einheiten (KIRMESS und EBERHARDT). Die Bedeutung der Knochenmarkfunktionsprobe im Tierversuch liegt darin, daß sie sich zur Beurteilung eventuell auftretender Knochenmarksschäden nach Gaben chemischer Substanzen heranziehen läßt.

Die Anwendung von Blutersatzflüssigkeiten.

Nach einem Blutverlust ist die Größe der noch vorhandenen Blutmenge schicksalentscheidend. Sinkt sie unter ein gewisses Maß, so kommt es zu einem verminderten Angebot von Blut für das Herz. Der Blutdruck fällt ab, und als Folge davon kommt es zu hypoxämischen Schäden und durch eine zentralnervöse Schädigung zum Zusammenbrechen der noch vorhandenen Gegenregulation. Die gleichen vasomotorischen Veränderungen treten im

Schock auf, der ursächlich ausgelöst wird durch ein mechanisches oder thermisches Trauma. Bei geschlossenen Verletzungen mit Frakturen sind die Volumenverluste erheblich, so kann bei einer Oberschenkelfraktur im Haematom und der Weichteilschwellung 3000 ccm Flüssigkeit dem Kreislauf verloren gehen. Die starken Flüssigkeitsverluste in die traumatisierte Körperregion sind bei ausgedehnten Verbrennungen Hauptsymptom. Der Heftigkeit des Traumas entspricht der Schock, seine Grenzen zwischen reversibel und irreversibel sind fließend. Nach SCHNEIDER ist der wichtigste Fortschritt auf dem Schockgebiet in den letzten Jahren die Erkenntnis, daß in den meisten Fällen die wesentliche Gefahr nicht von seiten der Vasomotorik, sondern von seiten des Blutes droht. Die akute haemodynamische Störung setzt die Kapillardurchblutung derart herab, daß sich eine Gewebshypoxie entwickelt, deren Folgen funktionelle bzw. morphologische Veränderungen sind. Die Viscosität des Blutes wird im Schock höher, Suspensionsstabilität des Blutes nimmt ab. Innerhalb kürzester Zeit wird thromboplastisches Material im Blut freigesetzt. Das führt zum Verkleben der Thrombozyten gefolgt von einer Aggregation der Erythrozyten. Diese Störung, die im Kapillarkreislauf und in den Venolen stattfindet - "blood sludge" genannt - führt den sinkenden Blutdruck herbei, bedingt durch Mikroembolien ausgebreitete Stasen und Plasmaverluste. Es steht also nicht nur beim Entblutungsschock, sondern auch bei Schockzuständen anderer Genese die Verminderung der zirkulierenden Blutmenge im Vordergrund. Die Wiederherstellung des normalen Blutvolumens, das vordringlichste therapeutische Erfordernis, gelingt durch eine möglichst rasche, massive Auffüllung der Strombahn. Das Therapeutikum der Wahl ist Vollblut oder Plasma. Die schnelle Bestimmung der Blutgruppe, die fehlende Möglichkeit Blut zu sterilisieren, komplizierte Organisation

der Anschaffung und Verwahrung des Blutes, die Veränderungen einer Blutkonserve bei Lagerung usw. sind Nachteile, die sich durch Anwendung eines synthetisch hergestellten Plasmasubstituten vermeiden lassen. Da es meistens nur darauf ankommt, das Volumen nachhaltig zu vermehren, braucht die Ersatzflüssigkeit dem Plasma qualitativ nicht völlig gleichzukommen. Der Effekt dazu verwendeter kristalloider Lösungen ist zwar bei der Infusion markant, doch schnell vorübergehend, da solche Flüssigkeiten gleich aus der Blutbahn ins Gewebe filtriert werden. So konnten SCHWAIGER und SCHMEISER mit radioaktiv markiertem Na zeigen, daß ein Magenwandödem durch das direkte Einströmen der Infusionsflüssigkeit (physiolog. Kochsalzlösung) erzeugt wird und nach Eingriffen am Magen Ursache ist für Übelkeitsgefühl, Erbrechen, Sekretanhäufung und -stauung im Magen oder Magenstumpf, für postoperative Magenatonie. Kochsalzlösungen sind darum direkt kontraindiziert zur Infusionstherapie nach Magenoperationen. Um die Nachteile kristalloider Lösungen zu umgehen, wurden schon seit dem ersten Weltkrieg Lösungen gesucht, die aufgrund ihres onkotischen Druckes und der Molekulargröße längere Zeit im Kreislauf wirksam bleiben und so den kristalloiden Lösungen überlegen sind. Es wurde nach Gummi arabicum in blutisotonischer Salzlösung (BAYLISS 1917) andere Substanzen gesucht wie: Gelatine, Polyvinylalkohol, Pektin und Polyvenylpyrrolidon. Doch allen diesen Substanzen hafteten Nachteile an. Einige von ihnen haben hohe antigene Eigenschaften, andere wirken dadurch schädlich, daß der Organismus sie nicht oder nur langsam abzubauen oder auszuschcheiden imstande ist. Sie genügen nicht der von GRÖNWALL und INGELMANN an Plasmasubstituten, sogenannte Plasmaexpander, gestellten Forderung: Plasmaexpander müssen eine Substanz enthalten, die in ihren physikalischen und chemischen

sowie physiologischen Eigenschaften dem Bluteiweiß soweit wie möglich gleicht, serologisch indifferent ist, ferner in angemessener Zeit abgebaut und ausgeschieden wird.

Macrodex 6 % und Rheomacrodex 10 % *

Eine Substanz zu finden, die ihren eigenen Anforderungen entsprach, untersuchten GRÖNWALL und INGELMAN die Verwendungsmöglichkeit von Dextran für den Blutflüssigkeitsersatz. Dextran ist ein Polysaccharid aus Glukosemolekülen, aufgebaut hauptsächlich in 1,6 - Verbindungen zu fadenförmigen Makromolekülen, die in wässriger Lösung kugelähnliche Knäuel bilden. Es entsteht aus Zuckerrübensaft, der mit Bakterium *Leuconostoc mesenteroides* infiziert ist. Im Tierversuch rief Dextran keine Präzipitinbildung hervor, trotz wiederholter Infusion bewirkte es keinen anaphylaktischen Schockzustand. Das zuerst untersuchte Dextran verursachte auf Grund seines großen Molekulargewichts anämische Herde durch Thrombotisierung der Nieren- und Leberkapillaren. Nachdem durch Hydrolyse und Aussonderung der hochmolekularen Fraktionen ein niedrigeres mittleres Molekulargewicht eingestellt war, blieben die Leber- und Nierenschäden aus, und es zeigte sich bei der Verwendung zur Infusion auf den experimentell erzeugten Schock am Versuchstier eine gute Wirkung. Da ein günstiges Verhältnis zwischen Molekülgröße und Permeabilität der Kapillaren gefunden war, bilden sich

*Macrodex ist eine wässrige Lösung mit 6 % Dextran, mittlere Molekülgröße 60 000 ; Rheomacrodex eine 10 %ige Lösung, mittlere Molekülgröße 41 000
Beides wird hergestellt von der Firma Knoll.

nach der Infusion keine Odeme, wie sie von kristalloiden Lösungen bekannt sind. Unter Dextran beobachtete SCHWARZ-KOPF einen zusätzlichen Einstrom von Wasser ins Gewebe in einer Zunahme des Plasmavolumens: 90 Minuten nach Infusion von 500 ml Dextranlösung hatte das Gesamtplasmavolumen um 900 ml zugenommen. Nach 24 Stunden war die durch Dextran bedingte Volumenänderung wieder ausgeglichen. Eine Stunde nach der Infusion befanden sich noch 83 % der infundierten Dextranmenge im Plasma, nach 48 Stunden war ein Maximum von Dextran im Interstitium zu beobachten. Über die Nieren wurden in 6 Tagen 55 % des infundierten Dextran ausgeschieden, in 14 Tagen 26 % über die Atemluft. Im Stuhl konnten nur ganz geringe Mengen (2 %) nachgewiesen werden. Isotopenuntersuchungen ergaben, daß ein Anteil Dextran im Körper zu Glukose depolymerisiert und für den intermediären Stoffwechsel verwertet wird. Eine Dextranase konnte AMMON im menschlichen Gewebe nachweisen.

Periston *

Im Blutflüssigkeitseratz Periston wirkt als Kolloid Polyvinylpyrrolidon (PVP) mit einem mittleren Molekulargewicht um 25 000 . Es ist 4 %ig in einer physiologischen Salzlösung gelöst. Das polymerisierte Vinylpyrrolidon ist ein weißes, hydrophilles Pulver, das auf synthetischem Wege hergestellt wird. HECHT und WEESE (1943) fanden nach ausgedehnten Versuchen im PVP eine geeignete makromolekulare Substanz, die den onkotischen Druck in einem Blutflüssigkeitseratz bewirkt, nachdem Polyvinylalkohol wegen seiner toxischen Nebenwirkung verworfen wurde. Bevor PVP zur Therapie des Volumen-

*Firmenbezeichnung der Bayer - Werke

mangels eingeführt wurde, konnten viele Autoren seine günstige Wirkung im entbluteten Tier nachweisen. Bei wiederholten Infusionen kam es ebensowenig zu anaphylaktischen Zuständen, wie auch auf lokale Anwendung keine Reizwirkung zu beobachten war. Eine mögliche Ausnahme sind dabei Reaktionen am Hund, der bei einer 1. Infusion einen Blutdruckabfall, in extremen Fällen einen Schock zeigt. Dieses Verhalten wird durch sog. kolloidoklastische Reaktion erklärt, die für den Hund allein spezifisch ist (HECHT und WEESE). Eine tödliche Grenzdosis für Periston konnte bei Mäusen erst mit einer 25 %igen Lösung ermittelt werden, sie beträgt 8 g / kg Maus. Der Tod der Mäuse tritt ein infolge einer Überlastung des Kreislaufs auf Grund der hyperviskösen und hyperonkotischen Eigenschaften der Lösung, nicht als Folge einer spezifischen Giftigkeit.

Die Ausscheidung des PVP aus dem Organismus geschieht allein über die Nieren, denn es konnte niemals weder am Menschen, am Kaninchen noch am Hund nachgewiesen werden, daß das intravenös verabfolgte PVP über Leber - Galle - Darm den Körper verläßt. Die Menge des im Kreislauf wirksamen PVP beträgt 4 Stunden nach Infusion von 500 ml beim Erwachsenen noch ca 75 %; nach 24 Stunden sind noch 56 %, nach 15 Tagen noch 18 % im Serum nachzuweisen. AMMON und DEPNER konnten die Ausscheidung in zwei Phasen verfolgen: in der ersten Phase, die 24 Stunden andauert, erscheint der größte Anteil (75 %) im Urin, die Ausscheidungskurve hat demnach einen steilen Anstieg bezogen auf die Zeit. Danach, in der zweiten Phase, nähert sich diese Kurve immer mehr der Horizontalen, die noch im Körper verbliebenen PVP - Mengen werden langsam eliminiert, über mehrere Wochen ist PVP im Urin noch nachzuweisen. Mit C¹⁴ markiertem PVP-Präparat wurde mittels Geigerzähler gefunden, daß

noch nach 7 Wochen in verschiedenen Geweben PVP verbleibt. Es erfolgt also eine Speicherung von PVP im Gewebe. Nach hohen Gaben sahen AMMON und Mitarbeiter PVP in Milz, Lymphknoten, Leberkapillaren und Fettgewebe. AMMON hielt diese Speicherung für irreversibel, FRESSEN und WEESE schlossen aus der Tatsache des reaktionslosen Ablaufs der Speicherung, daß keine irreversiblen Organ- und Zellveränderungen entstehen. Bei therapeutischen Dosen soll es lediglich in der Milz zu vacuoliger Blähung der Reticulumzellen kommen. Andere Autoren beschrieben jedoch auch bei solchen Dosen eine deutliche Speicherung in zahlreichen Geweben (Milz, Lymphat. Gewebe, Leber, Nebenniere und Knochenmark), glauben jedoch nicht, diese Veränderungen als Parenchymschäden ansehen zu müssen. HÜSSELMANN weist darauf hin, daß bei bereits bestehender Leberschädigung durch PVP - Gaben eventuell stärkere Speicherungen als sonst in diesem Organ entstehen könnten, da er den Eindruck gewonnen hat, daß das geschädigte Gewebe eine größere Speicherungsneigung hat. Deutlich ist zu sehen, daß das RES den nicht durch die Nieren ausgeschiedenen Anteil des PVP aufnimmt. Ausscheidung und Speicherung sind abhängig von der Molekülgröße, da Fraktionen aus dem PVP mit großen Molekulargewichten (um 500 000) wesentlich ausgeprägtere Speicherscheinungen machen, die innerhalb acht Monaten nicht merklich zurückgehen. Histologisch zeigen sich dabei in der Leber hyaline Ablagerungen neben den PVP-haltigen RES-Zellen. Es wird vermutet, daß es sich dabei um PVP-Globulin-Kongremente handelt, da PVP im Organismus an Globulin gebunden wird, also ein Paraglobulin darstellt ähnlich dem Amyloid.

Plasmagel^{*}

Gelatine als Basis onkotisch wirksamer Plasmaexpander liegt nahe im Hinblick auf die biochemische Ähnlichkeit mit Bluteiweißkörpern und deren physikalischer Wirkung. Am Froschherzen war sie schon 1885 von RINGER erprobt, amerikanische Forscher hauptsächlich (PARKINS 1941) haben die günstige Wirkung der Gelatine auf Wiederherstellung der zirkulierenden Blutmenge im Tierversuch erprobt und dabei keine anaphylaktische Wirkung, keine hepatorenale Schädigung, dagegen eine rasche Ausscheidung über die Nieren beobachtet. Die nun folgende klinische Anwendung der Gelatinelösung wurde aber bald wieder eingestellt, da ihr zwei Nachteile anhafteten: 1. bei Zimmertemperatur mußte die Lösung erwärmt werden, um die Gelatine zu verflüssigen, 2. war das Molekulargewicht zu klein, ihre Verweildauer im Kreislauf darum zu kurz.

1951 gelang es dem amerikanischen Forscher TOURTELOTTE eine modifizierte flüssige Gelatine (modified fluid gelatin, MFG) darzustellen, deren Gelierpunkt unter + 5 Grad Celsius liegt bei einer Molekülgröße, die eine genügende Verweildauer ohne zu lange Speicherung gewährleistet und so die Hindernisse zur klinischen Anwendung beseitigen^{zu}. Die Gelatine in Plasmagel besitzt dieselben Eigenschaften. Sie wird gewonnen im Abbau durch Erhitzen einer Kinderknoschengelatine.

*Plasmagel, Firmenbezeichnung der Firma Braun, Melsungen, ist eine isotonische 3 %ige Gelatinelösung aus sog.modifizierter flüssiger Gelatine, deren Molekulargewicht zwischen 35 000 und 40 000 liegt.

Ihre Verwendbarkeit als Plasmaexpander wurde von BLUDAU und LENDLE geprüft. In Tierversuchen an Ratten und Kaninchen bei einer Dosis bis 1700 ccm umgerechnet auf den Menschen, konnten keine Zeichen einer Allgemeintoxizität beobachtet werden, Plasmagel wurde gut vertragen. In Vitro-Versuchen mit gewaschenen Rindererythrozyten verursachte MF Gelatine in Konzentrationen bis 25 % keine Haemolyse, keine Verfärbung des Haemoglobins, keine irreversible Agglutination der Erythrozyten, Da das Kolloid offensichtlich auf die Erythrozyten gebunden, deren Ladung beeinflußt, wird infolge gegenseitiger Abstoßung die Zusammenballung und Sedimentierung verzögert.

In vivo zeigte sich beim Kaninchen eine Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, die nach sechs Stunden abklang, nach 24 Stunden wieder beim Ausgangswert war. Die gleichzeitig geprüfte Gerinnungszeit war kurzdauernd erhöht. (BLUDAU und LENDLE)

Am isolierten Froschherzen konnte erstens gezeigt werden, daß Plasmagel als Kolloid keine Calciumaffinität besitzt, es entionisiert auch in höchsten Dosen nicht, wie viele andere Kolloide, das Calcium, zweitens, daß es keine Nährwertfunktion besitzt. An isolierten Organen - Darmstreifenpräparat und Kaninchenohrgefäß - zeigte sich, daß Plasmagel keine Eigenwirkungen auf den glatten Muskel und seine vegetative Innervation besitzt. Histologische Untersuchungen brachten keine Zellschädigung in Leber, Niere und Milz infolge einer Speicherung von Plasmagel, es fanden sich keine vacuolig-geblähten Zellen in der Milz wie bei der PVP-Speicherung.

Auf Grund von in vitro - Versuchen ist anzunehmen, in denen MF Gelatine von proteolytischen Enzymen abgebaut

wurde, daß der nicht über die Nieren ausgeschiedene Anteil zur Metabolisierung gespalten wird.

Steramin S *

In Steramin S liegt ein Gemisch aus den acht essentiellen Aminosäuren, aus Glycin, Hexiten und Spurenelementen in isotonischer Lösung vor. Steramin S ist auf Grund seines Gehaltes an Aminosäuren zur Therapie bei zahlreichen Erkrankungen indiziert, die mit einem Eiweißmangel einhergehen; in der Chirurgie besonders bei Verbrennungen und postoperativ. Die Kreislaufwirksamkeit ist mit derjenigen kristalloider Lösungen zu vergleichen, Steramin S ist kein Plasmaexpander.

*Bezeichnung der Firma Braun, Melsungen

F R A G E S T E L L U N G
=====

Die rasche Auffüllung des Kreislaufs mit Plasmaexpandern ist im Schock die Therapie der Wahl, prophylaktisch werden sie vor, unter und nach Operationen gegeben. Es werden jeweils größere Mengen angewendet, um einen nachhaltigen Effekt zu erzielen. Die lange Verweildauer der onkotisch wirksamen Substanzen im Organismus könnte Nebenwirkungen hervorrufen. So wurde von STREICHER ein Verharren der Leukozyten über mehrere Tage zwischen 2 500 und 5 000 pro cmm bei Patienten beschrieben, denen 1.000 bis 2 000 ml eines Plasmaexpanders infundiert wurden. Ebenfalls wurde nach Plasmaexpanderinfusion das Sistieren der postoperativen Leukozytose beobachtet. KIRMESS zeigte an Ratten, daß nach Gabe therapeutischer Dosen des Plasmaexpanders Macrodex 6 % die Ausschüttung von Leukozyten aus dem Knochenmark auf einen Testreiz hin in der von MOESCHLIN angegebenen Weise ausbleibt oder nicht die normale Reaktion zeigt. Sehr hoch dosiert ruft der Plasmaexpander Periston die gleichen Erscheinungen hervor (EBERHARDT). Inwieweit diese Ergebnisse reproduzierbar sind und auch für andere Plasmaexpander zutreffen, soll hier an gesunden Ratten untersucht werden.

E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

Methotik.

In den Versuchen wurden weiblichen Albinoratten mit einem Gewicht um 250 g verwendet. Ausgewertet wurden die Ergebnisse von 110 Ratten, wegen ihrer extrem hohen Ausgangswerte blieben viele Tiere unberücksichtigt. Unterbringung und Ernährung der Tiere geschahen in der üblichen Weise. In der von MOESCHLIN angegebenen Methode wurde die Knochenmarkfunktionsprobe durchgeführt, als Testdosis wurden 3 Einheiten Pyrifer, wie sie von KIRMESS als geeignet empfohlen wird, in eine Schwanzvene injiziert. Zur Blutentnahme wurde die Schwanzspitze kupiert; es empfiehlt sich für die mehrmalige Entnahme keine andere Methode. Um Fehlerquellen auszuschalten, wurde, wie KIRMESS angibt, Blut zur erstmaligen Zählung unmittelbar vor der Pyriferinjektion entnommen. Die Zählung der Leukozyten wurde nach THOMA durchgeführt. Für die jeweiligen fünf Tiere in einer Versuchsgruppe wurde stets die gleiche Blutmischpipette benutzt, wie auch immer die gleiche Kammer ausgezählt wurde. Die Dosis der untersuchten Plasmaexpander ist angelehnt an größere, jedoch in der Klinik zur Therapie verwendete Dosen, 4,3 ml eines Plasmaexpanders für eine Ratte von 250 g entsprechen ca 1 200 ml bei einem 70 kg schweren Menschen. Außer Macrodex und Periston wurden als onkotisch wirksame Blutflüssigkeitersatzpräparate Rheomacrodex und Plasmagel untersucht. Physiolog. Kochsalzlösung konnte als Leerversuch gelten. Außerdem wurde als Aminosäurenpräparat Steramin S untersucht.

PHYSIOLOGISCHE NaCl - LÖSUNG

Versuch 1

4,3 ml 0,9 %ige NaCl - Lösung am 1. Tag

3 Einheiten Pyrifer am 2. Tag

Stunden:	0	2	4	6	8	24
Ratte a	10 400	10 600	10 400	18 200	11 600	13 400
b	11 600	8 200	13 200	18 800	17 000	12 800
c	10 600	7 400	11 600	13 600	10 200	9 800
d	12 600	11 200	12 200	10 600	15 600	13 800
e	9 200	9 800	14 600	15 400	12 400	8 800

Mittelwert:

10 880	9 440	12 400	15 320	13 360	11 720
--------	-------	--------	--------	--------	--------

Mittelwert in % :

100	87	114	141	123	108
-----	----	-----	-----	-----	-----

Im Kontrollversuch mit physiolog. Kochsalzlösung zeigen alle Tiere bis zur 6. Stunde nach Pyrifergabe eine Leukozytose, die in der 8. Stunde wieder abklingt. Allein Tier d zeigt erst nach 8 Stunden einen Anstieg des Leukozytenwertes.

P E R I S T O N

Versuch 2a

4,3 ml Periston am 1. Tag
3 Einheiten Pyrifer am 2. Tag

Stunden:	0	2	4	6	8	24
Ratte a	32 400	44 200	36 700	29 500	33 800	49 400
b	22 000	14 400	16 700	24 000	11 700	12 800
c	19 000	11 000	13 900	25 600	15 300	14 500
d	32 200	20 800	29 900	35 000	29 900	24 100
e	30 400	20 300	23 100	31 800	24 200	24 200
Mittelwert:						
	27 200	22 140	24 060	29 180	22 980	25 000
Mittelwert in % :						
	100	81,4	88	107	85	92

Allein Tier c hat einen brauchbaren Ausgangswert; alle Tiere reagieren mit einer Leukozytose auf Pyrifergabe.

P E R I S T O N

Versuch 2 b

4,3 ml Periston am 1. Tag

3 Einheiten Pyrifer am 2. Tag

Stunden:	0	2	4	6	8	24
Ratte a	19 200	16 800	9 800	26 600	40 800	12 600
b	16 000	9 400	12 200	19 200	23 800	16 200
c	14 600	15 000	14 600	16 200	13 200	11 600
d	10 000	5 000	4 800	8 800	12 600	14 200
e	9 600	8 000	11 800	11 400	15 800	9 800
Mittelwert:						
	13 880	10 840	10 640	16 440	21 240	12 880
Mittelwert in % :						
	100	78	77	118	153	93

Zur 6. Stunde zeigen alle Tiere eine Leukozytose (außer Tier d), die zur 8. Stunde bei den Tieren a, b und e weiter gestiegen ist. Nach 24 Stunden liegen alle Tiere bei ihrem Ausgangswert; ausgenommen Tier a, das zur 8. Stunde eine enorme Leukozytose zeigte, liegt nach 24 Stunden erheblich unter dem Ausgangswert, Tier d, welches während der acht Stunden nach Pyrifergabe keine Reaktion zeigte, hat jetzt eine Leukozytose.

P L A S M A G E L

Versuch 3a

4,3 ml Plasmagel am 1. Tag

3 Einheiten Pyrifer am 2. Tag

Stunden:	0	2	4	6	8	24
Ratte a	18 200	33 600	29 300	41 000	41 300	18 700
b	17 000	10 700	12 100	14 800	10 700	16 200
c	26 800	21 500	24 400	42 200	34 000	25 400
d	18 800	11 000	22 900	20 900	19 100	18 200
e	11 600	9 000	12 600	13 900	10 100	14 500
Mittelwert:	18 480	17 160	20 260	26 560	23 040	18 600
Mittelwert in % :	100	93	110	144	125	101

Bei Tier b sinkt der Leukozytenwert vom Ausgangswert zur 2. Stunde stark ab, steigt darauf wieder an, erreicht den Leerwert aber nicht. Die anderen Tiere zeigen alle eine Leukozytose, die nach 8 bzw. 24 Stunden wieder abgeklungen ist.

P L A S M A G E L

Versuch 3 b

4,3 ml Plasmagel am 1. Tag

3 Einheiten Pyrifer am 2. Tag

Stunden:	0	2	4	6	8	24
Ratte a	7 400	7 600	12 400	8 200	9 200	9 800
b	14 600	11 600	16 200	15 000	12 200	13 600
c	12 200	10 200	15 800	19 200	13 400	22 000
d	10 300	9 400	24 800	17 000	16 400	21 000
e	9 000	17 400	18 800	34 200	20 600	16 200
Mittelwert:						
	10 700	11 240	17 600	18 720	14 360	16 520
Mittelwert in %:						
	100	105	165	175	134	154

Alle Tiere reagieren auf Pyrifergabe mit einer Leukozytose, deren Maximum bei der 4. oder 6. Stunde nach der Injektion liegt. Acht Stunden nach der Injektion haben die Tiere a, b und c die Leerwerte wieder erreicht.

S T E R A M I N S

Versuch 4 a

4,3 ml Steramin S am 1. Tag

3 Einheiten Pyrifer am 2. Tag

Stunden:	0	2	4	6	8	24
Ratte a	35 600	31 700	34 100	46 700	41 400	42 300
b	45 000	36 300	31 700	30 100	42 600	51 000
c	13 200	12 300	18 000	14 400	17 200	35 600
d	45 400	44 100	55 300	64 700	35 100	42 400
e	43 600	47 700	51 500	59 000	41 700	43 400
Mittelwert:						
	36 560	34 420	38 120	42 980	35 600	42 940
Mittelwert in % :						
	100	94	104	118	97	117

Die Tiere haben alle extreme Ausgangswerte - außer c - sodaß der Versuch wiederholt wird. Trotzdem ist bei allen Tieren ein Anstieg der Leukozyten nach Pyrifergabe zu sehen - eine Ausnahme ist Ratte b .

S T E R A M I N S

Versuch 4 b

4,3 ml Steramin S am 1. Tag

3 Einheiten Pyrifer am 2.Tag

Stunden:	0	2	4	6	8	24
Ratte a	13 900	15 500	20 800	18 600	17 700	11 000
b	12 700	13 700	10 600	45 600	12 500	19 100
c	13 600	13 300	16 500	11 100	18 200	11 800
d	9 400	11 800	16 200	13 600	16 900	9 900
e	11 800	14 100	17 200	16 300	13 900	10 600
Mittelwert:						
	12 280	13 680	16 260	21 040	15 840	12 480
Mittelwert in % :						
	100	111	132	171	129	102

Alle Tiere reagieren auf Pyrifergabe mit einem deutlichen Leukozytenanstieg mit dem Höhepunkt in der 4. oder 6. Stunde. Tier b ist nach 8 Stunden zum Ausgangswert zurückgekehrt, alle anderen Tiere nach 24 Stunden.

MACRODEX

Versuch 5 a

4,3 ml Macrodex am 1. Tag
 3 Einheiten Pyrifer am 2. Tag

Stunden:	0	2	4	6	8	24
Ratte a	14 000	11 800	22 100	22 000	33 500	34 900
b	10 700	10 000	8 300	9 300	8 600	9 100
c	23 500	33 000	18 100	15 900	16 600	35 200
d	19 500	17 500	16 100	15 300	25 100	27 500
e	29 000	28 300	28 500	30 100	45 200	62 500
Mittelwert:						
I	19 340	20 120	18 620	18 520	25 800	33 840
II	17 900	20 166	14 166	13 500	16 766	23 933
Mittelwert in %:						
	100	104	96	96	133	175

Die Tiere b, c und d zeigen keinen Leukozytenanstieg in der 4. bis 6. Stunde auf Gabe von Pyrifer. Tier e zeigt eine schwache Reaktion, Tier a eine starke Reaktion, die nicht auf Pyrifer zurückzuführen ist. Alle Tiere außer Tier b erreichen nach 24 Stunden ihre Ausgangswerte nicht.

Mittelwert I berücksichtigt alle Tiere.

Mittelwert II enthält die Werte der Tiere b, c und d .

MACRODEX

Versuch 5 b

4,3 ml Macrodex am 1. Tag

3 Einheiten Pyrifer am 2. Tag

Stunden:	0	2	4	6	8	24
Ratte f	21 700	14 300	14 500	11 300	9 700	20 000
g	23 400	15 300	18 500	21 500	28 900	18 900
h	10 600	11 200	12 600	12 700	13 300	14 300
i	10 700	9 200	8 400	9 000	9 600	8 600
k	26 200	28 200	16 100	32 200	34 700	46 100

Mittelwert:

I	18 500	15 640	14 020	17 340	19 240	21 620
II	16 600	12 500	13 500	13 625	15 375	15 500
III	14 300	17 111	14 786	13 571	15 971	19 114

Mittelwert I in % :

100	84	76	94	106	116
-----	----	----	----	-----	-----

Die Tiere f, g und i reagieren nicht auf den Pyriferreiz, h zeigt eine schwache Reaktion, k eine atypische.

Mittelwert I enthält die Zahlen aller Ratten,

" II der Tiere f, g, h und i

" III berücksichtigt die Mittelwerte aus Versuch 5 a und 5 b .

MACRODEX

Versuch 6 a

4,3 ml MacroDEX am 1. Tag

3 Einheiten Pyrifer am 3.Tag

Stunden:	0	2	4	6	8	24
Ratte a	23 700	14 900	13 400	16 500	16 000	24 800
b	11 400	14 300	14 900	17 500	16 300	23 200
c	27 600	23 800	29 000	30 600	38 900	51 000
d	20 600	10 300	16 600	15 800	9 800	19 100
e	34 300	28 600	40 000	31 300	32 400	53 300
Mittelwert:	23 520	18 380	22 780	22 340	22 680	34 290
Mittelwert in % :	100	78	97	95	96	146

Tiere a und d reagieren nicht. b, c und e reagieren auf den Pyriferreiz und kehren nach 24 Stunden nicht zu ihren Ausgangswerten zurück, sondern zeigen eine Leukozytose, die nicht auf Pyrifer zurückzuführen ist.

M A C R O D E X

Versuch 6 b

4,3 ml Macrodex am 1. Tag

3 Einheiten Pyrifur am 3. Tag

Stunden:	0	2	4	6	8	24
Ratte f	16 200	12 900	9 100	22 100	18 800	14 600
g	9 700	5 500	7 300	14 300	13 500	11 700
h	9 800	11 400	11 300	13 200	9 000	17 000
i	12 600	8 500	12 700	16 800	11 200	23 200
k	4 500	6 100	5 400	9 300	7 200	11 300
Mittelwert:						
	10 560	8 880	9 160	15 140	11 940	15 560
Mittelwert in % :						
	100	84	87	143	113	147

Alle Tiere beginnen mit normalen Ausgangswerten. Die Tiere h und k reagieren schon nach 4 Stunden mit einem Leukozytenanstieg auf den Testreiz. In der 6 Stunde zeigen alle Tiere diese Reaktion. Bei h und i ist sie nach 8 Stunden wieder ganz abgeklungen; die andern Tiere haben nach 8 Stunden auch schon das Maximum überschritten.

M A C R O D E X

Versuch 7

4,3 ml Macrodex am 1. Tag

3 Einheiten Pyrifera am 4. Tag

Stunden:	0	2	4	6	8	24
Ratte a	24 600	23 800	26 800	31 200	25 200	48 000
b	19 400	15 000	20 200	9 400	13 600	23 800
c	27 800	23 800	24 000	21 400	21 200	24 200
d	26 200	24 000	23 200	27 600	24 000	26 400
e	14 600	13 600	21 800	15 400	15 400	29 200
Mittelwert:	22 520	20 040	23 200	21 000	19 880	30 320
Mittelwert in % :	100	89	103	93	88	135

Die Tiere a, b, c und d haben sehr hohe Ausgangswerte; Tier c mit dem höchsten zeigt keinen Anstieg mehr, b und d nur einen sehr schwachen. Die Tiere a und e reagieren gut auf die Pyrifergabe.

R H E O M A C R O D E X

Versuch 8

4,3 ml Rheomacroder am 1. Tag

3 Einheiten Pyrifur am 2. Tag

Stunden:	0	2	4	6	8	24
Ratte a	24 600	18 200	21 600	27 200	40 400	22 400
b	13 900	10 600	12 800	11 400	13 000	24 000
c	10 500	19 200	18 600	17 200	23 400	30 800
d	25 300	14 400	12 200	18 400	19 400	49 200
e	22 300	26 900	35 200	25 400	52 400	58 400
Mittelwert:						
	19 320	17 860	20 080	19 920	29 720	36 960
Mittelwert in % :						
	100	92	104	103	154	191

Die Tiere b und d zeigen keine Leukozytose auf den Testreiz; erst nach 24 Stunden ist eine erhebliche Leukozytose zu sehen - wie bei den Tieren c und e, deren Leukozytosenwerte schon nach 2 Stunden gestiegen sind. Tier a zeigt eine Reaktion, die insofern außergewöhnlich ist, als es in der 8. Stunde erst zu einem Maximum kommt.

R H E O M A C R O D E X

Versuch 9

4,3 ml Rheomacrodex am 1. Tag

3 Einheiten Pyrifer am 3. Tag

Stunden:	0	2	4	6	8	24
Ratte a	21 200	13 600	14 200	13 200	12 200	21 600
b	16 800	21 600	14 800	11 000	11 400	17 800
c	21 600	19 800	18 200	16 300	16 200	18 400
d	21 000	18 800	24 600	24 700	25 000	29 200
e	25 000	25 200	21 900	25 500	31 600	52 600
Mittelwert:						
	21 120	19 800	18 740	18 140	19 280	27 920
Mittelwert in % :						
	100	94	89	86	91	132

Die Tiere a, b, c und e reagieren nicht auf Pyrifer mit Leukozytenanstieg; a,b und c bleiben unter den Ausgangswerten, um diese erst wieder nach 24 Stunden zu erreichen. Tier d zeigt einen Anstieg, der bis zur 8. bzw. 24 Stunde nicht abgeklungen ist.

R H E O M A C R O D E X

Versuch 10 a

4,3 ml Rheomacrodex am 1. Tag

3 Einheiten Pyrifer am 4. Tag

Stunden:	0	2	4	6	8	24
Ratte a	23 200	14 800	16 800	12 600	26 600	27 000
b	22 200	14 290	22 000	15 400	17 600	41 000
c	21 000	21 800	21 800	22 800	29 600	34 400
d	12 800	8 600	14 600	9 200	8 400	11 800
e	28 000	24 300	21 600	24 200	27 800	38 200
Mittelwert :						
	21 440	16 740	19 360	16 840	22 000	30 480
Mittelwert in % :						
	100	78	90	79	103	142

Kein Tier zeigt eine normale Reaktion auf Pyrifer. In der 8. und 24. Stunde treten hohe Leukozytenwerte auf, die nicht auf Pyrifer zurückzuführen sind. Die Ausgangswerte liegen über dem Normalen - ausgenommen Tier d, das auch einen regelrechten Verlauf zeigt.

R H E O M A C R O D E X

Versuch 10 b

4,3 ml Rheomacrodex am 1. Tag

3 Einheiten Pyrifur am 4. Tag

Stunden :	0	2	4	6	8	24
Ratte a	15 600	14 200	17 600	21 600	21 200	21 000
b	23 400	21 600	17 200	21 200	27 000	29 600
c	28 200	17 200	23 600	17 200	17 000	35 200
d	16 400	13 400	15 600	11 600	15 800	23 600
e	27 200	28 000	25 200	23 800	29 200	43 200
Mittelwert :						
	22 160	18 880	19 840	19 080	22 040	30 520
Mittelwert in % :						
	100	85	90	86	100	138

Tier a zeigt als einziges einen Anstieg der Leukozyten zur 4. bzw. 6. Stunde. Die Tiere b, c und e haben hohe Ausgangswerte, die nach 24 Stunden übertroffen werden.

R H E O M A C R O D E X

Versuch 11

4,3 ml RheomacroDEX am 1. Tag

3 Einheiten Pyrifor am 5. Tag

Stunden:	0	2	4	6	8	24
Ratte a	16 000	10 700	20 700	16 400	23 400	17 200
b	18 800	14 700	19 700	31 600	11 800	17 800
c	16 400	9 300	32 400	24 900	10 000	25 600
d	36 500	19 600	22 300	26 300	26 400	40 800
e	65 700	58 300	63 200	51 700	62 000	67 200
Mittelwert :						
	17 066	11 566	24 266	24 300	15 066	20 200
Mittelwert in % :						
	100	68	142	142	88	118

Die Tiere d und e zeigen pathologisch hohe Ausgangswerte, ~~darum~~ werden sie zum Mittelwert nicht gerechnet. Die Tiere a, b und c reagieren deutlich auf Pyrifor.

R H E O M A C R O D E X

Versuch 12

2 ml Rheomacrodex am 1. Tag
 2 ml Rheomacrodex am 2. Tag
 4,3 ml " " am 7.Tag
 3 Einheiten Pyrifer am 8. Tag

Stunden:	0	2	4	6	8	24
Ratte a	11 600	21 800	14 000	13 400	13 800	16 900
b	20 000	20 900	18 400	32 800	20 400	37 900
c	18 500	24 000	17 000	21 700	14 500	22 700
d	8 600	9 400	12 300	10 800	16 200	34 600
e	10 500	10 300	14 700	15 100	14 300	14 600
Mittelwert:	13 840	17 280	15 280	18 760	15 840	25 340
Mittelwert in % :	100	125	110	136	114	183

Den Tieren wurde an 2 aufeinanderfolgenden Tagen je 2 ml Rheomacrodex injiziert, am Tag vor dem Pyriferversuch - 6 Tage nach der 1. Injektion - wurde den Tieren 4,3 ml Rheomacrodex injiziert. Darauf zeigt sich bei allen Tieren eine deutliche Leukozytose auf Pyrifergabe mit Maximum zwischen 4. und 6. Stunde. Tier a erreicht schon zur 2. Stunde den höchsten Wert und fällt zur 4. und 6. Stunde stark ab, Tier c zeigt zwei Gipfel, den höheren in der 2. Stunde, den anderen zur 6. Stunde.

MACRODEX

Versuch 13

4 ml Macrodex

3 Einheiten Pyripher 2 Stunden später

Stunde:	0	2	4	6	8	24
Ratte a	43 400	14 200	14 800	33 400	30 400	11 200
b	25 600	17 000	18 200	20 800	26 800	12 400
c	28 600	18 000	15 600	16 200	12 800	13 400
d	36 000	18 800	17 800	16 800	14 200	13 000
e	19 400	10 800	12 200	29 000	42 000	14 600
Mittelwert :						
	30 600	15 760	15 720	23 240	25 240	12 920
Mittelwert in % :						
	100	52	51	76	83	42

Zwei Stunden nach Infusion von 4 ml Macrodex wurde die Knochenmarksfunktionsprüfung nach MOESCHLIN durchgeführt. Unmittelbar vor Gabe von 3 Einheiten Pyripher wurde Blut zur Bestimmung der O - Werte abgenommen. Diese liegen bei allen Tieren extrem hoch, fallen nach 2 Stunden stark ab, um erst in der 6. Stunde (bei Tier a) bzw. 8. Stunde (Tiere b und e) einen Gipfel zu erreichen, der allein bei Tier e über dem Ausgangswert liegt. Die Tiere c und d zeigen einen stetig fallenden Kurvenverlauf.

MACRODEX

Versuch 14

8 ml Macrodex

3 Einheiten Pyrifer 2 Stunden später

Stunden:	0	2	4	6	8	24
Ratte a	19 800	14 000	14 600	25 400	39 200	8 600
b	27 600	16 000	18 800	19 200	41 800	10 200
c	32 000	15 600	14 400	34 200	47 000	12 200
d	48 200	23 400	15 800	14 800	34 400	10 400
e	21 800	18 000	12 800	18 200	21 200	21 800
Mittelwert :						
	29 880	17 400	15 280	22 360	36 720	12 640
Mittelwert in % :						
	100	58	51	75	123	43

Es wurde versäumt, vor Infusion die Leukozytenwerte zu bestimmen Sie liegen 2 Stunden danach - trotz des Verdünnungseffektes - extrem hoch. 2 und 4 Stunden nach Pyrifergabe sind die Werte tief gefallen. Sie steigen nach 6 Stunden bei Tier a, c und e. Nach 8 Stunden haben alle Tiere ein Maximum erreicht, das bei den Tieren a,b und c den Ausgangswert überschreitet; allein Tier e liegt bei dem Ausgangswert.

P H Y S I O L O G I S C H E NaCl - L Ö S U N G

Versuch 15

4 ml physiolog. NaCl - Lösung

3 Einheiten Pyrifur 2 Stunden später

1. Blutentnahme vor Infusion der Kochsalzlösung = Ausgangswert

Stunden:		0	2	4	6	8	24
	Ausgangswert						
Ratte a	12 300	32 000	12 200	17 500	12 200	13 700	18 200
b	20 100	22 200	14 800	20 800	14 400	16 800	20 600
c	15 800	13 700	13 000	14 200	10 400	10 400	12 200
d	16 000	15 200	11 000	21 300	16 400	17 600	10 200
e	15 000	15 500	13 600	16 400	17 600	10 200	23 000
Mittelwert :							
	15 840	19 720	12 920	18 040	14 200	13 740	18 840
Mittelwert in % :							
	100	125	82	114	90	87	106

Die Tiere a und b zeigen nach 2 Stunden nach Infusion der Kochsalzlösung hohe Leukozytenwerte und reagieren im MOESCHLIN - Test nicht mit einer Leukozytose. Tier c reagiert minimal, d gut und e schwach.

M A C R O D E X

Versuch 16

4 ml Macrodex

3 Einheiten Pyrifur 12 Stunden später

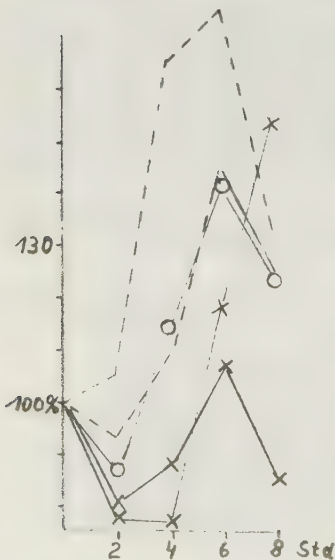
1. Blutentnahme vor Infusion von Macrodex = Ausgangswert

Stunden:	0	2	4	6	8	24	
Ausgangswert							
Ratte a	10 800	11 500	13 400	13 800	9 600	6 600	9 700
b	15 700	13 300	14 500	19 100	10 800	11 200	14 600
c	8 100	14 800	14 600	13 800	13 400	10 200	9 100
d	12 600	17 600	17 800	18 100	18 800	18 200	20 200
e	20 400	24 400	23 500	19 600	32 600	38 200	39 200
Mittelwert :							
	13 520	16 320	16 760	16 880	17 040	16 880	18 560
Mittelwert in % :							
	100	121	124	125	126	125	137

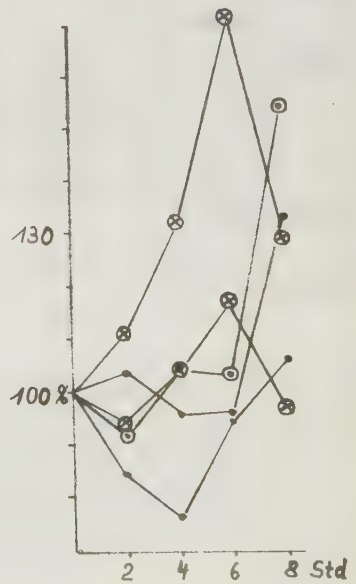
Nach 12 Stunden haben alle Tiere außer b höhere Leukozytenwerte als vor der Infusion. Allein Tier b zeigt einen Anstieg zur 4. Stunde, der nach 6 Stunden wieder abgeklungen ist. Die Leukozytose von Tier e, die zur 6. Stunde beginnt, steigert sich noch bis zur 24. Stunde. Ihre Ausgangswerte erreichen nach 24 Stunden die Tiere a, b und c .

Kurven zu den Versuchen

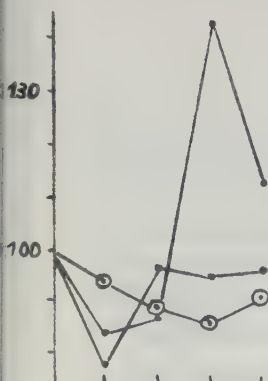
Um ein übersichtlicheres Bild in Kurven zu gewinnen, wurden die sonst stark differierenden Ausgangswerte gleich 100 gesetzt. Die Ergebnisse sind infolgedessen in Prozenten ausgedrückt. Deutlich zeigen die Kurven bei gleichem Ausgangswert einen unterschiedlichen Verlauf. Zusammengefaßt sind in einem Bild die Kurven der Versuche mit jeweils gleicher Versuchsdauer und verschiedenen versuchten Substanzen. Die Kennzeichnung ist stets die gleiche: physiolog. Kochsalzlösung —○— Periston —X— Plasmagel — — — Steramin —⊗— Rheomacrodex —○— Macrodex —●—



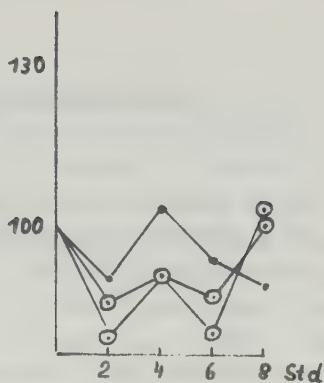
Versuch 1 physiolog. NaCl Lösung
 Versuch 2a u. b Periston
 Versuch 3a u. b Plasmagel
 Pyrifer jeweils am 2. Tag



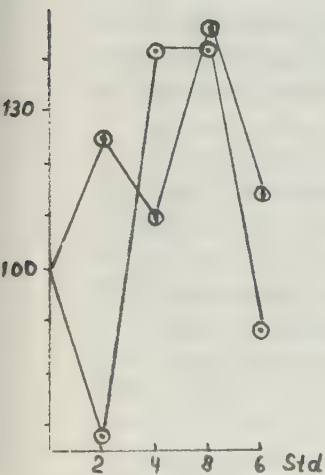
Versuch 4a u. b Steramin S
 Versuch 5a u. b Macrodex
 Versuch 8 Rheomacrodex
 Pyrifer jeweils am 2. Tag



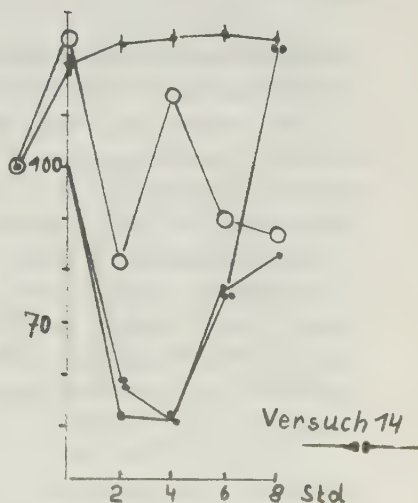
Versuch 6a u. 6b Macroderx
Versuch 9 Rheomacroderx
Pyrifer jeweils am 3. Tag



Versuch 7 Macroderx
Versuch 10a u. b Rheomacroderx
Pyrifer jeweils am 4. Tag



Versuch 11 Rheomacroderx
Pyrifer am 5. Tag
Versuch 12 Rheomacroderx —●—
Injektionen am 1., 2. u.
7. Tag
am 8. Tag Pyrifer



Versuch 13 u. 14 Macroderx
Versuch 15 physiolog. NaCl Lsg.
Pyrifer nach 2 Stunden
Versuch 16 Macroderx —◆—
Pyrifer nach 12 Stunden

D I S K U S S I O N

Nach den Arbeiten von EBERHARDT und KIRMESS ist die Knochenmarkfunktionsprüfung an Ratten durchführbar. Auf den Testreiz, der als günstig ermittelten Dosis von 3 Einheiten Pyrifer i.v., einem Endotoxin apathogener Stämme der Coligruppe, reagieren die Tiere nach 4 bis 6 Stunden mit einer durchschnittlichen Leukozytose von 134 % (KIRMESS). Nach 8 Stunden sinken die Leukozytenwerte, um nach 24 Stunden den ursprünglichen Wert zu erreichen. Ein erneuter Anstieg nach 24 Stunden ist sehr oft zu verzeichnen, er wird herbeigeführt durch die Wundsetzung bei der Blutentnahme, auf den Pyriferreiz ist er nicht zurückzuführen.

Da eine kristalloide Lösung innerhalb kurzer Zeit spurlos aus dem Kreislauf verschwindet, kann Versuch 1 als Leerversuch den Versuchen mit onkotisch wirksamen Lösungen gegenübergestellt werden. Am Vortag des Pyrifer-tests wurden 4,3 ml physiolog. Kochsalzlösung infundiert. Von den 5 Tieren der Versuchsgruppe zeigen 4 eine gleichsinnige Reaktion, die des 5. Tieres kann als verzögert angesprochen werden. Die Leukozyten bewegen sich 6 Stunden nach Injektion des Reizmittels, zur Zeit des Maximums der Reaktion, zwischen 3 000 und 8 000 über dem Ausgangswert, das ergibt einen Mittelwert von 146 %.

Bei einer einmaligen Gabe von 4,3 ml Periston, entsprechender einer zur Schocktherapie üblichen Dosis, reagieren am folgenden Tag in Versuch 2a und 2b neun von zehn Tieren mit einer deutlichen Ausschwemmung von Leukozyten 6 Stunden nach Injektion des Pyrifer.

Eine Verzögerung der Reaktion scheint jedoch möglich, da vier Tiere nach 8 Stunden höhere Werte erreichen als nach 6 Stunden. Die Tiere im Versuch 2a beginnen mit extrem hohen Leukozytenwerten. Um zu einer exakteren Aussage zu gelangen, wurden in Versuch 2b Tiere aus einer anderen Zuchtanstalt verwendet, die gesunde Werte haben.

Die Versuche 3a und 3b mit Plasmagel zeigen bei neun von zehn Tieren eine gleichgesinnte Reaktion der Leukozytenbewegung. Sechs der neun reagierenden Tiere zeigen schon nach 4 Stunden das Maximum der Leukozytenwerte.

Steramin S übt auf die Leukozytenausschüttung keinen hemmenden Einfluß aus. Die Kurven in Versuch 4a und 4b gleichen den Kurven nach physiolog. Kochsalzlösung. Versuch 4b ist ein Wiederholungsversuch von 4a, jedoch mit besseren Ausgangswerten.

Einen Tag nach Macrodexinfusion haben in Versuch 5 von zehn Tieren nur zwei eine Leukozytose bis zur 6. Stunde, die insofern aber atypisch ist, als sie nach 8 und 24 Stunden noch weiter steigt. Vier weitere Tiere haben in der 8. Stunde eine Leukozytose, man kann dabei vielleicht von einer verzögerten Reaktion sprechen. Die vier übrigen Tiere bleiben während der Beobachtungszeit unter ihrem Ausgangswert. Eine getrennte Betrachtung des Mittelwertes der Tiere ohne Leukozytose veranschaulicht die Hemmung der Leukozytenausschüttung ganz deutlich. Am 3. Tag nach Macrodexgabe reagieren zwei von zehn Tieren gar nicht, eines schwach bzw. verzögert. Auffällig ist die gute Reaktion der Tiere mit gesundem Ausgangswert. Dies gilt

auch für Versuch 7 , in dem ein Tier mit dem höchsten Ausgangswert nicht mit einer Leukozytose reagiert, Die anderen Tiere zeigen am 4. Tag nach Macrodex einen Anstieg in der 4. bis 6. Stunde.

Am Tag nach Infusion von Rheomacrodex reagieren zwei Tiere auf den Testreiz nicht, eines nur verzögert. Die beiden übrigen Tiere zeigen eine Leukozytenausschwemmung schon zur Zeit der sonst üblichen vagotonen Vorphase, die ansteigende Tendenz hält über 24 Stunden an. Von fünf Tieren reagiert nur ein Tier, jedoch schon in der 2. Stunde. Zwei Tiere zeigen zur 8. Stunde eine Leukozytose, die anderen bleiben während der Beobachtungszeit unter dem Ausgangswert.

Drei Tage nach Rheomacrodexinfusion zeigen von zehn Tieren zwei eine normale Reaktion, vier eine Reaktion mit dem Maximum des Leukozytenwertes zur 8. Stunde, die anderen vier Tiere bleiben unter dem Ausgangswert.

Vier Tage nach Rheomacrodex reagieren die Tiere mit normalem Ausgangswert mit einer deutlichen Leukozytenausschüttung. Zwei Tiere jedoch verhalten sich negativ, sie müssen aber auf Grund ihres pathologisch hohen Ausgangswertes unberücksichtigt bleiben. Eine Hemmung der Leukozytenbildung bei ihnen durch Rheomacrodexeinfluß ist ersichtlich nicht eingetreten.

In Versuch 12 sollte untersucht werden, wie sich der Organismus der Ratte verhält, wenn eine Woche zuvor geringe Mengen vor dem MOESCHLIN - Test, die sonst übliche Menge Rheomacrodex gegeben wurde, die ja einen hemmenden Einfluß erkennen läßt. Dabei zeigten alle Ratten eine deutliche Reaktion mit Leukozytenausschüttung aus dem Knochenmark, die nur bei einem Tier

verzögert ist. Dieses Verhalten könnte erklärt werden mit einer vermehrten Bildung von Dextranase, hervorgerufen durch die vorausgegangenen Infusionen, sodaß Dextran schneller abgebaut wurde und sein hemmender Einfluß nicht mehr zu beobachten war. Die Zweigipfligkeit der Mittelwertskurve kommt durch die hohe Leukozytose eines Tieres in der 2. Stunde.

In Versuch 13 wurden 4 ml Macrodex, in Versuch 14 wurden 8ml Macrodex jeweils 2 Stunden vor der Pyrifereinjektion infundiert. Trotz der hohen Verdünnung liegen die Leukozytenwerte jetzt sehr hoch. Das wird durch den unspezifischen Schock der plötzlichen Kreislaufüberlastung hervorgerufen worden sein. In der Knochenmarkfunktionsprobe reagiert jetzt in beiden Versuchen je ein Tier von fünf Tieren mit einem Anstieg über den Ausgangswert in der 6. Stunde. Das Maximum liegt aber bei der 8. Stunde. Von den übrigen Tieren zeigen zwei gar keinen Anstieg. die anderen sechs Tiere zeigen einen Gipfel, der unter dem Ausgangswert bleibt oder übersteigen diesen erst in der 8. Stunde. Der Versuch 15 mit physiolog. Kochsalzlösung zeigt bei ähnlichen Bewegungen der Leukozytenkurve, daß Irritation durch die Kreislaufbelastung der Infusion das Verhalten bestimmt. Auf Grund der hohen Leukozytenwerte sagen die Versuche 13 und 14 einzig aus, daß eine direkte Hemmung der Leukozytenbildung durch Macrodex nach 2 Stunden noch nicht stattfindet, es sei denn eine Hemmung ihrer Mobilisation. Deutlich liegt der Höhepunkt der Kurve zeitlich 4 Stunden hinter dem Versuch mit physiolog. Kochsalzlösung.

In Versuch 16 wurde darum 12 Stunden nach der Macrodexinfusion die Knochenmarkfusionsprobe durchgeführt. Jetzt

liegen die Leukozytenwerte vor Injektion des Pyrifer bei vier Tieren über dem ursprünglichen Wert. Das ist wahrscheinlich immer noch auf den unspezifischen Reiz zurückzuführen, da Macrodex nach 12 Stunden noch kreislaufwirksam ist. Im MOESCHLIN - Test zeigen zwei Tiere ausgeprägte, ein Tier eine verzögerte und zwei Tiere keine Reaktion.

Wird schon allein durch die Anwesenheit des Plasmaexpander im Kreislauf der Ratte eine Leukozytose hervorgerufen, so könnte die ausbleibende bzw. verzögerte Leukozytenbewegung auf Pyrifer eine Ermüdungserscheinung des leukopoetischen Markes sein. Dann müßte, wenn die Kreislaufüberlastung fortfällt, an zuvor entbluteten und erst danach mit Macrodex infundierten Ratten eine Leukopenie auftreten und die Leukozytenbewegung im Pyrifertest normal ausfallen. Es gelang auch Ratten so vorzubehandeln, aber die Tiere waren zu empfindlich, die Behandlung rief eine derart hohe Leukozytose hervor, daß daraus keine Erkenntnisse zu gewinnen waren. Da unter einem Reiz das leukopoetische Mark seine Leistung um das 120 fache steigern kann (MOESCHLIN), durch Zunahme der Mitosezahl, durch Verkürzung der Mitosezeit und Umwandlung von inaktivem Fettmark zu aktivem myeloischen Mark, so ist eine Erschöpfung des Markes wahrscheinlich nicht Ursache für das veränderte Verhalten der Leukozytenkurven bei den Ratten nach Dextran.

Würde Dextran direkt die Leukopoese im Knochenmark hemmen, so könnten wahrscheinlich nicht so hohe Ausgangswerte beobachtet werden. Demzufolge muß die Hemmung der Leukozytenreizkurven durch einen anderen Mechanismus bedingt sein, der möglicherweise in die

nervös-humorale Leukozytenregulation eingreift. Fast ausnahmslos erscheint auf den Pyriferreiz ein Leukozytenabfall in der 2. Stunde als Zeichen einer vagotonen Vorphase, so ist anzunehmen, daß der Reiz des Fiebermittels aufnahmefähige Rezeptoren trifft. BEER konnte am splanchnicus-durchtrennten Kaninchen zeigen, daß eine rasche und ausgeprägte Leukozytose über den humoralen Weg der Leukozytenregulation erfolgt. Die Vermutung, daß Dextran hier hemmend eingreift, könnte Bestätigung finden, wenn man die Versuchsergebnisse folgendermaßen aufteilt: bei zehn Tieren reagieren 24 Stunden nach Macrodexinfusion ein Tier normal; mit einer Leukozytose, deren Maximum 8 Stunden nach der Reizsetzung liegt, also verzögert, sechs Tiere. Innerhalb 8 Stunden hatten vier Tiere keinen Leukozytenanstieg über den Ausgangswert.

48 Stunden nach Macrodexinfusion zeigten von zehn Tieren sieben eine normale, eines eine verzögerte, zwei keine Reaktion. Bei fünf Tieren reagierten nach 3 Tagen vier normal, eines nicht.

Die Versuche mit Rheomacrodex haben über 3 Tage ein einheitliches Ergebnis. Das Verhältnis von normaler zu verzögerter und ausbleibender Reaktion ist wie 1 zu 2 zu 2 . Nach 4 Tagen erst reagieren bei drei auswertbaren Tieren zwei normal und eines verzögert. Die kleine Anzahl läßt keine eindeutige Aussage zu.

Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Normale Leukozytenreizkurven waren nach vorausgegangener Infusion von physiolog. Kochsalzlösung und Steramin S in der von MOESCHLIN angegebenen Weise an Ratten zu erzielen.
2. Therapieübliche Dosen von Plasmagel hatten keinen Einfluß auf die Leukozytenbewegung bei Ratten. Periston scheint bei einigen Tieren eine Verzögerung hervorzurufen.
3. Nach Dextran in therapeutischen Dosen zeigten die Tiere teils eine verzögerte, teils eine völlig erloschene Reaktionsbereitschaft, auf Pyripher Leukozyten zu mobilisieren.
4. Waren der sonst hemmenden Dextrandosis 1 Woche vorher geringere Dosen vorausgegangen, so war jetzt eine normale Leukozytenbewegung zu beobachten.

L I T E R A T U R

- AMMON: Blutersatzmittel und ihr Schicksal im
 Organismus, Med.Mschr. 3 (1952)
- AMMOM: Das Vorkommen von Dextranase im menschl.
 Gewebe, Enzymologia 25 (1963)
- AMMON u. DEPNER: Ausscheidung und Verhalten versch.
 FVP-Typen im Organismus,
 Z.f.d.ges.exp. Med. Band 128 (1957)
- BAUMGARTL: Fragen des akuten Blutverlustes und
 Wiederauffüllung des Kreislaufs,
 Langenbecks Archiv Band 283 (1956)
- BECKER: Kreislaufdynamik bei Blut und Blutersatz-
 stoffen, Langenbecks Archiv 273 (1952)
- BEER: Über die nervös humorale Regulation
 des Blutes, Fol. haemat. 66 (1942)
- BLUDAU u. LENDLE: Plasmagel als Plasmaersatz-
 flüssigkeit, Melsunger med. pharm.
 Mitteilungen 90 (1958)
- BOCK u. FRENZEL: Spenogene Markhemmung,
 Kli. Wo. 17 (1938)
- BÖHMERT u. MÜNCHEN: Schockbekämpfung mit einem
 neuen Plasmaexpander, Der Chirurg 5 (1963)

- BURRI u. ALLGÖWER: Zur Funktion der RES nach Plasma-
expandern, *Helv.Chir. acta* 6 (1964)
- GELIN: Schock Pathogenese und Therapie,
Springer - Verlag Berlin (1962)
- GELIN: Hämotorheologische Veränderungen bei Traumen,
Bibliotheka Haematholog. 16 (1963)
- GRÖNWALL u. INGELMAN: Untersuchungen über Dextran und
sein Verhalten bei parenteraler Zufuhr
Acta physiolog. Scand. 7 (1944)
" " " " 9 (1945)
- HASCHER: Beitrag zur Therapie des Schocks unter beson-
derer Berücksichtigung der flüssigen Gelatine
als Plasmaexpander, *Der Anesthesist* 9 (1960)
- HECHT u. WEESE: Periston, ein neuer Blutersatz,
Münch. Med. Wochschr. 1 (1943)
- HECHT u. SCHOLTAN: Über die Ausscheidung von PVP,
Z. f. d. ges. ex. Med. Band 130 (1959)
- HEILMEYER: Funktionsprüfung der Leukopoese des Knochen-
marks, *Lehrbuch f. d. ges. Hämatologie*
2. Band, 1. Teil, Verlag Urban u. Schwarzenberg
(1962)
- HEILMEYER: *Physiolog. Bez. zwischen Milz und*
Knochenmark, Kli. Wo. 33 (1955)
- HOFF u. v. LINHARDT: Über die zentral-nervöse Regulation
des Blutes, *Z. f. d. ges. ex. Med.* 63 (1928)

- HOFF: Über den Einfluß von Bakterienstoffen auf
das Blut, Z.f.d.ges.Med. 67 (1929)
- HOFF: Neurohumorale Regulation des Blutes,
5. Kongr. d. Europ. Ges. f. Hämatologie
Freiburg 1955 , Springer-Verlag 1955
- KOMIYA: Die nervöse Regulation der Blutkörperchen,
5. Kong. d. Europ. Ges. f. Hämatologie 1955
- LINKE u. SCHRICKER: Die Bedeutung von Leber und Milz
f. die neurohumorale Regulation,
5. Kong. d. Europ. Ges. f. Hämatologie 1955
- MOESCHLIN: Die Leukozytenkurve nach Pyifer als
Knochenmarkfunktionsprüfung, Helvet. Med.
Acta 12 (1945)
- MOESCHLIN: Ausreifungszeit, Mitosedauer und tägl.
Umsatz der granulierten Leukozyten,
Schw. med. Wschr. 76 (1946)
- ROSENOW: Hirnstammnarkose, Hyperthermie und experiment.
Leukozytose, Kli. Wo. 10 (1930)
- SCHILLING: Die Regulation des morph. Blutbildes
5. Kongr. d. Euro. Ges. f. Hämatologie 1955
- SCHWAIGER u. SCHMEISER: Zur Infusionstherapie nach
Eingriffen am Magen, Der Chirurg 11 (1950)
- SCHWARZKOPFF: Zur Wirkung von Dextran als Plasmaexpander
Ztschr. f. klin. Med. 157 (1962)

STREICHER u. SCHMIDT: Die Knochenmarkfunktionsprüfung
unter bes. Berücksichtigung der Milzexstir-
pation, Kli. Wo. 667 (1962)

STREICHER, EBERHARDT u. KIRMESS: Hemmen Plasmaexpander
die Leukozytenausschwemmung aus dem Knochen-
mark ? Langenbecks Archiv Band 311 (1965)

Lebenslauf: Am 23. September 1940 in Niedervellmar bei Kassel geboren als Sohn des Steueroberinspektors Karl Euler und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Nicolaus. Aufenthalt in Krainburg (jetzt Jugoslawien) von 1943 bis 1945 durch Versetzung des Vaters. 1946 bis 1951 Besuch der Volksschule in Niedervellmar, 1951 - 1954 Real-Gymnasium, 1954 bis Abitur 1960 Freie Waldorfschule in Kassel. Beginn des Medizinstudiums in Frankfurt/M. im Sommersemester 1960, dort Vorphysikum 1961 und Physikum 1963. Klinisches Studium in Marburg mit Ausnahme des Sommersemesters 1964 in Innsbruck. Staatsexamen im Sommer 1966 in Marburg.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Frankfurt: Artelt, Frick, Giersberg, Halbsgut, Heinz, Kramp, Kummer, Müser, Ortman, Royen, Seubert, Starck, Wezler, Wieland;

in Innsbruck: Braunsteiner, Halhuber, Huber, Niederwieser, Rössler, Tapfer, Wunderer;

in Marburg: Beckmann, Berendes, Bommer, Braun-Falco, Exner, Gedigk, Hamm, Hildebrand, Jacob, Knauff, Kunz, Lang, Linneweh, Mann, Martini, Rohen, Sauer, Schmid, Schleyer, Schölmerich, Schwaiger, Siegert, Siess, Straub, Streicher, Würterle

